

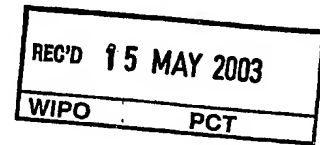
10/511411

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PCT/EP 03 / 03285

Rec'd PCT/PTO 14 OCT 2004

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 17 046.0  
**Anmeldetag:** 17. April 2002  
**Anmelder/Inhaber:** bioLeads GmbH, Heidelberg, Neckar/DE  
**Bezeichnung:** Fredericamycin-Derivate  
**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

A 9161  
06/00  
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

## Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel  
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der  
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,  
insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus Streptomyces griseus isoliert und  
zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

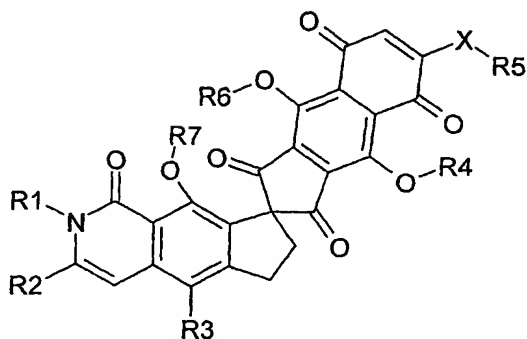
In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994)  
9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 -11286, J. Am. Chem.  
15 Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001)  
sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von  
Fredericamycin A beschrieben.

In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In  
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F  
acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso  
Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am  
Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden  
semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

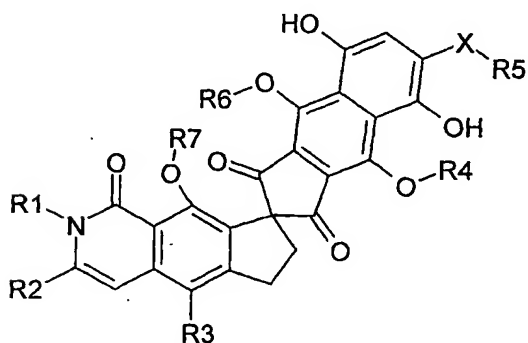
25

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate,  
die insbesondere am Ring B oder an den Ringen A und B derivatisiert  
sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde außerdem eine  
semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring B oder an beiden  
30 Ringen A und B einzuführen, die erlauben unter anderem die  
Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Weitere aus dem Stand der  
Technik bekannte Wege zur Derivatisierung können an den  
erfindungsgemäßen Derivaten zusätzlich durchgeführt werden. Es wurde  
des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin-Derivate  
35 wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin Einschlussverbindungen  
hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

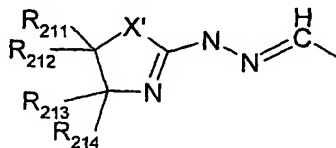
R1

H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

R2

C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butan,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für  
o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis  
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =  
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,  
OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>,  
CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-  
R<sub>21</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>, -CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
-CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

-CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>, -CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

5

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

15

20

25

R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

30

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

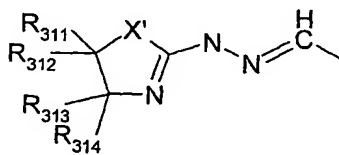
R<sub>25</sub>

unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

35

R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkynyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 2 bis 6, für o = 1, -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -3, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>31</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>31</sub>, NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, SH, SR<sub>31</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>31</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>31</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>31</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>31</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>31</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>31</sub>, -CH=NOR<sub>31</sub>, -CH=NOCOR<sub>31</sub>, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>33</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>31</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>31</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>33</sub>, -CH=CR<sub>34</sub>R<sub>35</sub> (trans oder cis), COOH, COOR<sub>31</sub>, CONR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>,



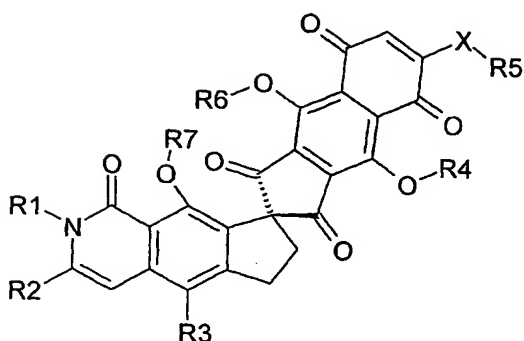
(mit X' = -CH=NR<sub>31</sub>, -CH=N-NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, NR<sub>31</sub>5, O, S und R<sub>311</sub>, R<sub>312</sub>, R<sub>313</sub>, R<sub>314</sub>, R<sub>315</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R31, R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im

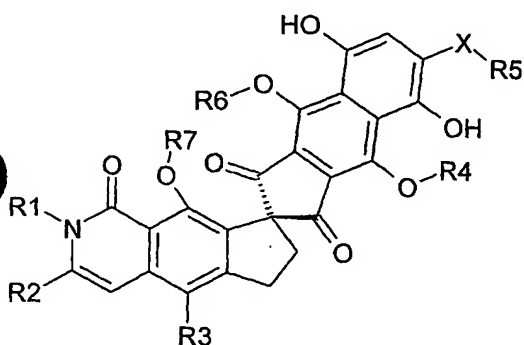
- 5 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),
- 10 R33 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder  $\text{CH}_2\text{pyridinium-salze}$ ,  $\text{CH}_2\text{tri-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylammonium-salze}$ ,
- R34 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN,  $\text{COCH}_3$ , COOH, COOR21, CONR31R32,  $\text{NH}_2$ , NHCOR31
- 15 R35 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN,  $\text{COCH}_3$ , COOH, COOR31, CONR31R32,  $\text{NH}_2$ , NHCOR31
- R34,R35 zusammen  $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ,
- 20 R5 H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , Cycloalkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Cycloalkyl}$ , Heterocycloalkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heterocycloalkyl}$ , Aryl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Aryl}$ , Heteroaryl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heteroaryl}$ ,
- 25 R4,R6,R7 unabhängig voneinander H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- 30 X O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

- 35 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



IIa



IIb

- wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X wie oben angegeben ist,  
 5 deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder  
 Einschlussverbindungen.

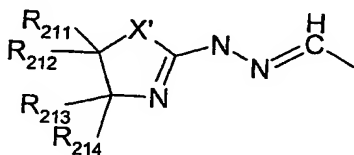
- Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa  
 oder IIb, bei denen die Reste R außer R3, die oben angegebenen  
 Bedeutungen haben und R3 gegenüber R3 gleich H die Wasserlöslichkeit  
 bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt,  
 bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens  
 verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünffzigfacht,  
 insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht. Die  
 15 Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung  
 von Gruppen, die vermehrt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden  
 können und/oder polar und/oder ionisch sind. Bevorzugt sind Reste R3  
 mit erhöhter Wasserlöslichkeit und der bei den Formeln angegebenen  
 Bedeutung.

20

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa  
 oder IIb, bei denen die Reste R außer R2, die oben angegebenen

Bedeutungen haben und zusätzlich R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind Reste R2 mit erhöhter Wasserlöslichkeit und der bei den Formeln angegebenen Bedeutung. Besonders bevorzugt sind Derivate mit erhöhter Wasserlöslichkeit in R2 und R3.

Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Heterocycloalkyl,  $\text{C}_m\text{H}_{2m+o-p}\text{Y}_p$  (mit  $m = 1$  bis 6, für  $o = 1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 2$  bis 6,  $o = -1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 4$  bis 6,  $o = -2$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ;  $Y =$  unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21,  $\text{NH}_2$ , NHR21, NR21R22, SH, SR21),  $\text{CH}_2\text{NHCOR21}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCSR21}$ ,  $\text{CH}_2\text{S(O)}_n\text{NR21}$  mit  $n=0,1,2$ ,  $\text{CH}_2\text{SCOR21}$ ,  $\text{CH}_2\text{OSO}_2-\text{R21}$ ,  $\text{CH(OH)R21}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOCOR21}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CONR21R22}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOCH(CH}_3\text{)CONR21R22}$ ,  $-\text{CH}=\text{NOC(CH}_3\text{)}_2\text{CONR21R22}$ ,  $-\text{CH}=\text{N-NHCO-R23}$ ,  $-\text{CH}=\text{N-NHCO-CH}_2\text{NHCOR21}$ ,  $-\text{CH}=\text{N-O-CH}_2\text{NHCOR21}$ ,  $-\text{CH}=\text{N-NHCS-R23}$ ,  $-\text{CH}=\text{CR24R25}$  (trans oder cis), CONR21R22,  $-\text{CH}=\text{NR21}$ ,



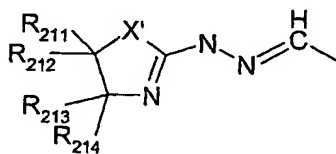
$-\text{CH}=\text{N-NR21R22}$ , (mit  $X' = \text{NR215}$ , O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl),  $-\text{CH}=\text{N-NHSO}_2\text{-Aryl}$ ,  $-\text{CH}=\text{N-NHSO}_2\text{-Heteroaryl}$ ,

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

- R1 H,  $\text{C}_1-\text{C}_5$ -Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,
- 35 R2  $\text{C}_1-\text{C}_5$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Aryl,  $\text{C}_2-\text{C}_5$ -Alkenyl,



Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>,  
 Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>,  
 CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y  
 (Y=F, Cl, Br, I), ), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>23</sub>,  
 CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)NR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>,  
 insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, insbesondere CHO,  
 CH(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CH(SR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR<sub>21</sub>, CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
 CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, CH=CR<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> (trans oder cis),  
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch  
 verträglichen Salze), COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NR<sub>21</sub>,



-CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O,  
 S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander  
 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
 -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H,  
 CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R<sub>3</sub> C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkynyl, Aryl,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei  
 die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren Aryl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können,

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl

5

R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

10

X O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

15

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele 7 - 10 und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen dieser Beispiele aufweisen.

20

Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

25

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbildung.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Prostatakarzinome und Colontumore.

30

35

Des Weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet werden.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

5 Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C<sub>1-4</sub>-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl z.B. C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

15 Der Term „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

20 Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butdienyl, 2,4-Butdienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, 2,4-Pentdienyl, 1,4-Pentdienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

30 Der Term „Alkynyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C-C-Dreifachbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei auch zusätzliche Doppelbindungen vorliegen können. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkynyl z.B. Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 2-Methyl-2-propinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 1,4-Pentdiinyl, 1-

Pentin-4-enyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 1,3-Hexdiinyl, 4-Methyl-1-pentinyl oder 3,3-Dimethyl-butinyl.

Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

Der Term „NR<sub>2</sub>1R<sub>2</sub>2“ oder analoge NR<sub>x</sub>1R<sub>x</sub>2 stehen auch für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

10

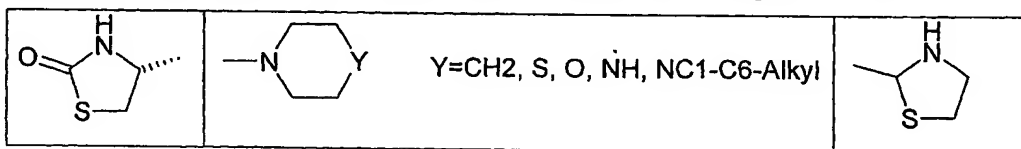
Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische

Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl,

15 Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH<sub>2</sub>-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

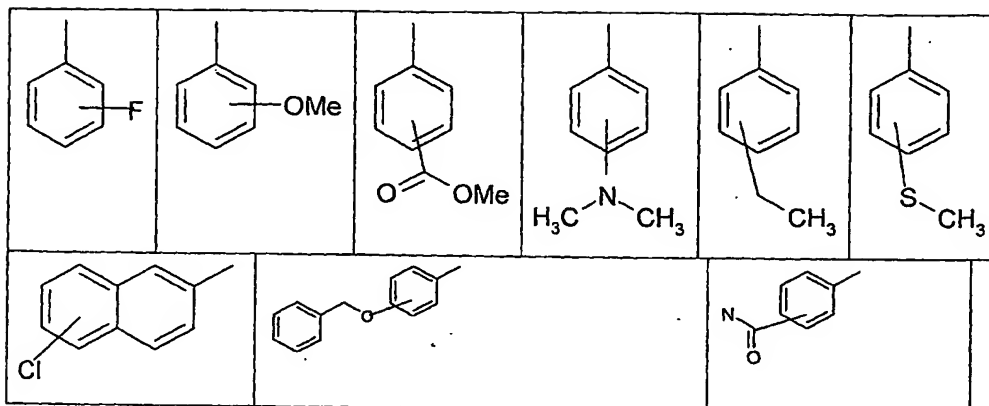
20



Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten

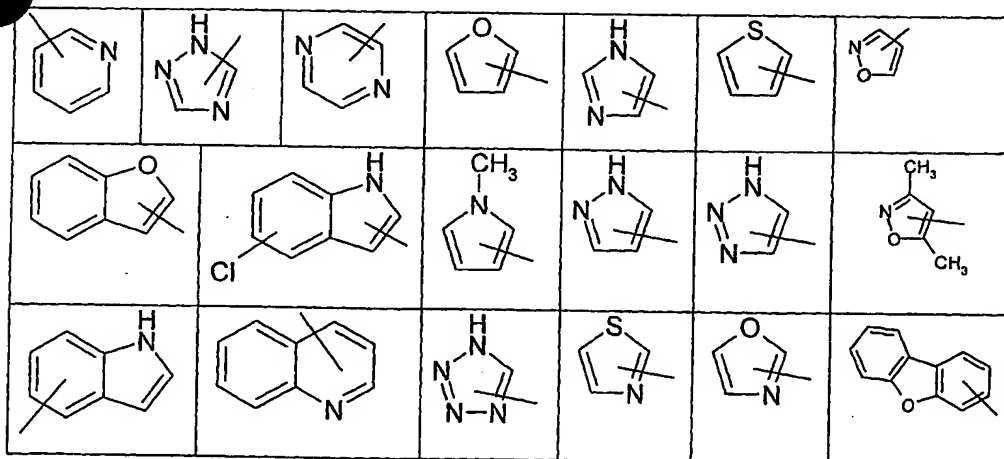
25 beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>,  
30 COOH, COOR<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, CHO, CH=NO-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alk-1-enyl, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, bedeuten können.

35 Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:



- Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, CHO, CH=NO-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alk-1-enyl, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, bedeuten können.

- 15 Bevorzugte Heteroaryle sind:



Insbesondere sind 2-furyl, 3-furyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 4-isoxazolyl, 2-N-methylpyrrolyl, und 2-pyrazinyl bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt sind diese als Rest R3.

5

Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

10

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure,

15 Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele  
20 für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen  
25 oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei  
30 oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als  
35 Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen,

Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.:

- 5 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

#### Experimenteller Teil

10

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

15

#### Herstellung der Substanzen

#### Substitution am B-Ring

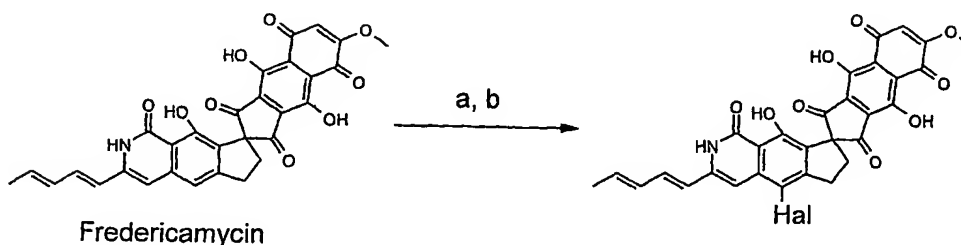
#### 20 Palladiumkatalysierte C-C Verknüpfung

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (2) und (3) umsetzen (Schema 1).

25

Schema 1

30



Hal: Br (2), I (3)

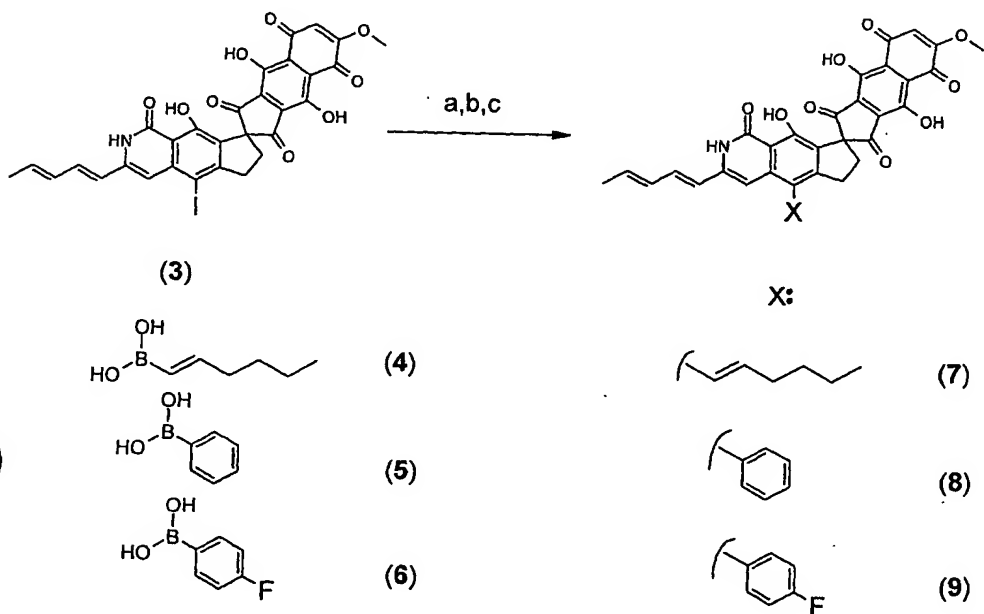
a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;

b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

5

Durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen, nach Suzuki, Stille bzw. nach Heck, mit Organoboronverbindungen bzw. Zinnverbindungen wie z. B.: trans-1-hexen-1-yl-boronsäure (4), Phenylboronsäure (5) und 4-Fluorophenylboronsäure (6) sind die entsprechenden C-C verknüpften Fredericamycinderivate (7), (8) und (9) zugänglich. ( s. Schema 2 ).

Schema 2



15

a) trans-1-hexenylboronic acid (4),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

20 b) phenylboronic acid,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

c) 4-fluorophenylboronic acid (6),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$



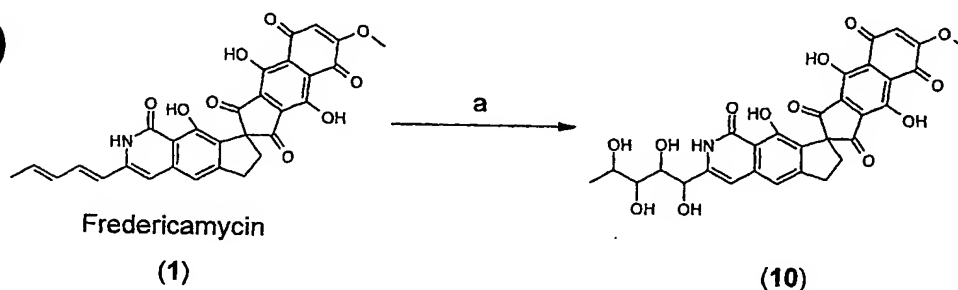
In Analogie zu Schema 3 und 4 kann auch Derivate mit X gleich einer Aldehydfunktion hergestellt werden. Beispielsweise für die Sequenz X entsprechend 1) Br, 2) Pentadienyl, 3) Tetrol, 4) Aldehyd. Über die Aldehydfunktion sind dann die weiteren erfindungsgemäßen

5 Derivatisierungen möglich.

Für die Synthese weiterer wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. ( s. Schema 3 ).

10

Schema 3



15

a)  $\text{OsO}_4$ , N-Methylmorpholin-N-oxid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

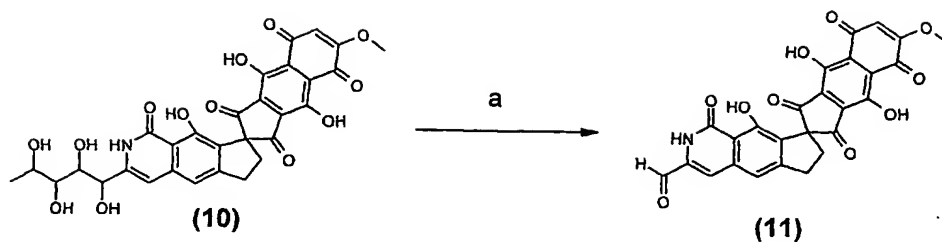
Das Fredericamycin-tetrol (10) dient ebenfalls als wichtige Zwischenstufe für die Synthese der in diesem Patent genannten

20

Fredericamycin Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd (11) abbauen (s. Schema 4).

25

Schema 4



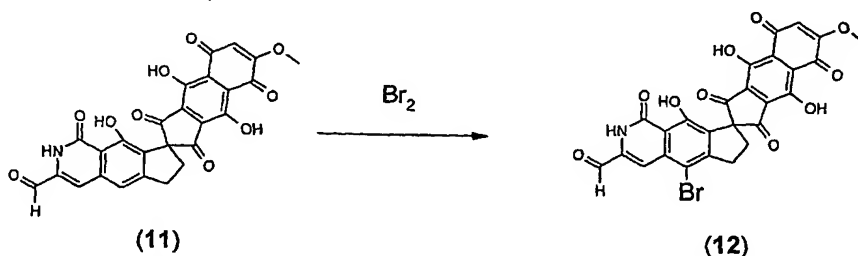
a)  $\text{NaIO}_4\text{-H}_2\text{O-DMF}$  oder trägergebundenes- $\text{IO}_4\text{-H}_2\text{O-DMF}$

5

Dieser Aldehyd läßt sich durch Bromierungsreagenzien wie N-Bromsuccinimid, Brom oder andere bromgenerierende Reagenzien zur kernbromierten Verbindung (12) umsetzen ( s. Schema 5).

10

Schema 5

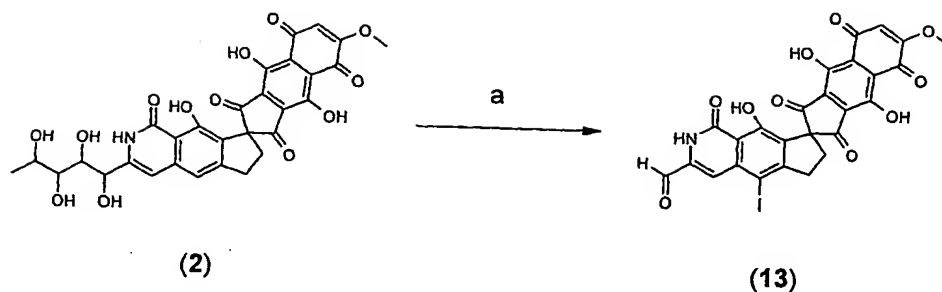


Fredericamycinaldehyd

Überraschenderweise hat sich auch gezeigt, dass bei der oben beschriebenen Diolsplaltung [ (10)  $\rightarrow$  (11) ] in einer Stufe der kernjodierte Fredericamycin aldehyd (13) entsteht. Diese überraschende Reaktion wird nur beobachtet, wenn man Dimethylsulfoxid (DMSO) anstelle von Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel verwendet ( s. Schema 6).

20

Schema 6



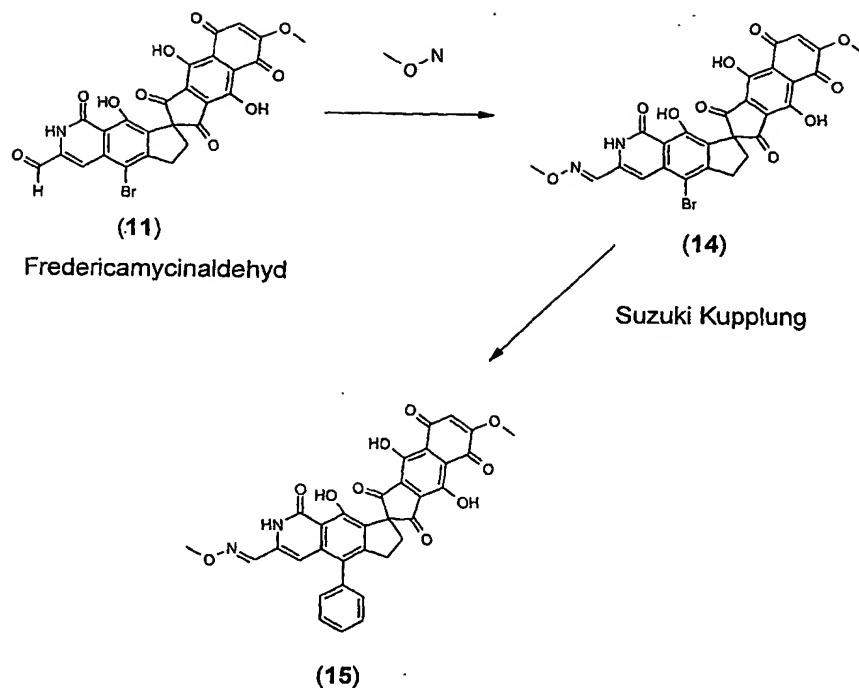
5

a)  $\text{NaIO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{DMSO}$

Der jodierte Fredericamycinaldehyd (13) ist wie der bromierte  
 Fredericamycinaldehyd (12) ebenfalls für den Aufbau von  
 10 Substanzbibliotheken geeignet.

Als Beispiel einer Substanzbibliothek kann der Aldehyd (12) z.B. mit  
 Hydroxylaminen und Hydrazinen und einer nachgeschalteten Pd-  
 katalysierten C-C Kupplung zu den entsprechenden R3 substituierten  
 15 Oximen umgesetzt werden ( s. Schema 7 ).

Schema 7



## 5 Beispiele

### Beispiel 1

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl]pentitol (10)

200mg (0.38 mmol) Fredericamycin A (1) werden in 30ml Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 20ml Methanol und 4.4ml Wasser werden 350mg (2.6mmol) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter kräftigem Rühren tropft man 0.2ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-Lösung in t-Butanol zu. Man säuert die Reaktionsmischung mit 2-3 Tropfen Trifluoressigsäure an. Nach 48 stündigem Rühren ist die Reaktion laut HPLC-Kontrolle (RP18, Acetonitril-Wasser (0.2%Essigsäure) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter kräftigem Rühren in 400ml Wasser eingetragen und der dunkelrote

kristalline Feststoff über einen Filter abgesaugt. Im HV trocknen.  
Ausbeute: 195mg ( 87% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. ES<sup>-</sup>: M/e= 606.2  
(M+-H),  $\lambda_{\max}$ : 504.0.

5

#### Beispiel 2

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
10 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (11)

1.) 50mg ( 82.3  $\mu$ mol ) Tetrahydroxy Fredericamycin (Tetrol (10))  
werden in 4ml DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren wird eine wässrige  
Natriumjodat-Lösung. ( 300mg NaIO<sub>4</sub> in 1ml Wasser ) innerhalb einer  
15 Stunde zugetropft. Nach 1h rühren bei Raumtemperatur wird mit 2  
Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren  
wird die Reaktionslösung mit 3ml DMF verdünnt und anschließend mit  
150mg NaIO<sub>4</sub> gelöst in 0.5ml Wasser versetzt.  
Nach einer weiteren Stunde trägt man in 100ml Wasser ein. Man saugt  
20 vom Niederschlag ab und trocknet im HV. Dunkelrotes Kristallpulver.  
Ausbeute: 41mg ( 100% d.Th. ). M/e= 501.3; UV<sub>max</sub> : 504,0nm

2.) 109mg ( 179  $\mu$ mol ) Fredericamycin tetrol (9) werden in 8ml  
Pyridin gelöst. Zugabe von 180 $\mu$ l Wasser. In die Reaktionsmischung  
25 werden 450mg ( 1.08mmol, 6eq )  
Polystyrylmethyl )trimethylammonium perjodat Harz zugegeben.  
Anschließend lässt man 12h bei RT rühren. Man filtriert vom Harz ab,  
wäscht nach und engt zur Trockene ein. Dunkelroter Rückstand.  
Ausbeute 89.9mg ( 100% d.Th. ).  
30 M/e=501.3; UV<sub>max</sub>: 504.0nm

#### Beispiel 3

35 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'-(2H)-pentone (2)

20mg ( 37.1µmol ) Fredericamycin (1) werden in 250µl DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 6.3mg ( 35.3 µmol ) N-Bromsuccinimid in 250µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand durch Präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7mg ( 32% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 616.1/618.1;  
 $\lambda_{\max}$  = 486.0nm

#### Beispiel 4

(8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'-(2H)-pentone (3)

84mg ( 158µmol ) Fredericamycin (1) werden in 1.0 ml DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 33.0 mg ( 150.0 µmol ) N-Jodsuccinimid in 500µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand ( 120mg (14) mit einem Gehalt von 80% durch präparative HPLC gereinigt ( Gradient CH<sub>3</sub>CN 50 -90% innerhalb 16min ).

Ausbeute: 18mg ( 17% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 665.0;  $\lambda_{\max}$  = 484.0nm

#### Beispiel 5

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-bromo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (12)

100mg ( 200µmol ) Fredericamycinaldehyd (11) werden unter Argon in 5ml DMF gelöst. Anschließend wird mit 200µl einer 1M Bromlösung in DMF versetzt. Nach 1.5h rühren bei RT werden noch einmal 20µl Bromlösung

eingetragen. Die Reaktionsmischung ist laut HPLC nach insgesamt 3.5h vollständig.

In 150ml Wasser eintragen und mit Dichlormethan ausschütteln.

- 5 Ausbeute: 96mg ( 83% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. M/e= 579/581,  $\lambda_{\max}$ : 504.0.

#### Beispiel 6

10

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-iodo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (13)

- 15 30mg ( 49  $\mu$ mol ) Fredericamycin tetrol (10) werden in 1ml Dimethylsulfoxid/Wasser 9/1 gelöst. In die Reaktionsmischung werden 309mg ( 2.4mmol/g, 15eq ) ( Polystyrylmethyl )trimethylammonium perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 48h bei RT rühren. Man filtriert vom Harz ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert 3x mit
- 20 Dichlormethan dem 1% Trifluoressigsäure zugestezt wurde. Nach den Trocknen engt man zur Trockene ein. Dunkelroter Rückstand ( HPLC-sauber ). Ausbeute 27.8mg( 90% d.Th. ). M/e=626.2;  $UV_{\max}$ : 500.0nm

#### 25 Beispiel 7

(8S)-5-( trans-1-hexen-1yl)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene] -1,1'-3',5',8'-(2H)-pentone (7)

30

- 10mg ( 15 $\mu$ mol ) Iodo Fredericamycin (3) werden unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend mit 4.8mg (37.5 $\mu$ mol) trans 1-hexen-1yl-boronsäure (4), 0.9mg ( 0.78 $\mu$ mol ) Tetrakis(triphenyl) palladium (0)
- 35 und 75 $\mu$ l (150 $\mu$ mol) 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Man rührt 1h bei Raumtemperatur und erwärmt anschließend 12h auf 90°C. Die Reaktionsmischung wird zwischen Dichlormethan und 1N Salzsäure

verteilt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC ( RP18, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O ) aufgereinigt.

Ausbeute: 4.5mg (48% d.Th.).

5

#### Beispiel 8

(8S)-5-phenyl-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (8)

10mg ( 15µmol ) Iodo Fredericamycin (3) werden unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend mit 4.6mg (37.7µmol) Phenylboronsäure (5), 0.9mg ( 0.78µmol ) Tetrakis ( triphenyl) palladium (0) und 75µl (150µmol) 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Man rührt 1h bei Raumtemperatur und erwärmt anschließend 12h auf 90°C. Die Reaktionsmischung wird zwischen Dichlormethan und 1N Salzsäure verteilt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC aufgetrennt.

(RP18, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O )

Ausbeute: 4.0mg (43%d.Th.). M/e=615.0

#### Beispiel 9

(8S)-5-(4-fluorphenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (9)

10mg ( 15µmol ) Iodo Fredericamycin (3) werden unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend mit 5.3mg (37.8µmol) 4-Fluorphenylboronsäure (6), 1.0mg ( 0.87µmol ) Tetrakis(triphenyl) palladium (0) und 35.2mg (109µmol) Thalliumcarbonat versetzt. Man rührt 12h bei 90°C. Die Reaktionsmischung wird zwischen Dichlormethan und 1N Salzsäure verteilt und derer Rückstand wurde mittels präparativer HPLC aufgetrennt (RP18, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O ).

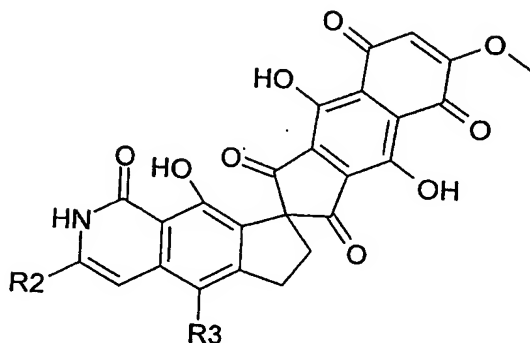
Ausbeute: 2.5mg (26%d.Th.). M/e=633.0



# Beispiel 10

In analoger Weise wie bei den obigen Beispiel können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

5



Bsp. 10	Name	R2	R3
A	(8S)-5-(3-pyridyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
B	(8S)-5-(4-pyridyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
C	(8S)-5-(5-indolyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
D	(8S)-5-(4-dimethylaminophenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		

E	(8S)-5-[4-(3,4-dimethylisoxazolyl)]-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
F	(8S)-5-(3-furyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
G	(8S)-5-(4-benzyloxyphenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
H	(8S)-5-(4-methoxyphenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
I	(8S)-5-(2-thiophenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
J	(8S)-5-(3-thiophenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
K	(8S)-5-(4-carboxamidophenyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
L	(8S)-5-(1-dibenzofuranoyl)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalene] -1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		

M	(8S)-5-(2-N-methylpyrrolyl)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
N	(8S)-5-(2-pyridazinyl)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone		
O	(8S)-5-(phenyl)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime		
P	(8S)-5-(2-thiophenyl)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime		

# Beispiel 11

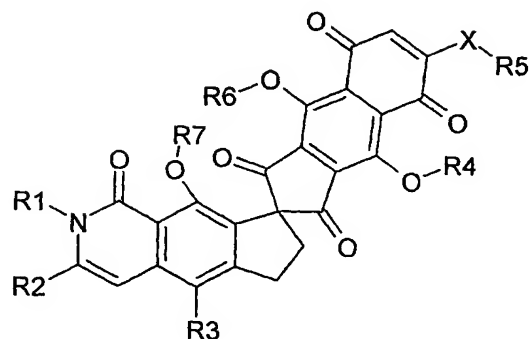
5

## Wasserlöslichkeit der Fredericamycin-Derivate

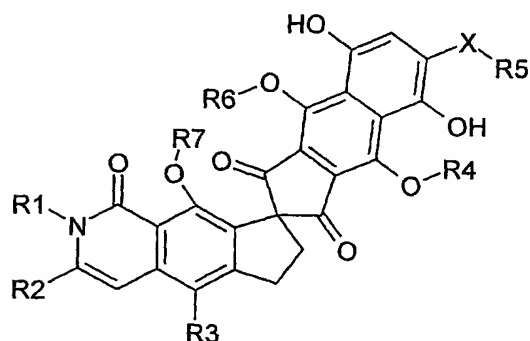
Die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Fredericamycin-Derivate kann in 0.9 %iger NaCl-Lösung mit einem pH-Wert von 7 bestimmt werden.

# Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



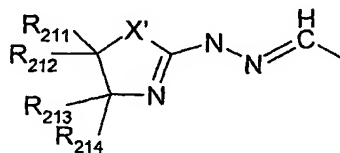
Ib

wobei jeweils

H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, 1,3-Butadienyl, 1-Butan,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o</sub>-Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für  
o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis  
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =  
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,  
OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>,  
CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-  
R<sub>21</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>, -CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
-CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

-CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>, -CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

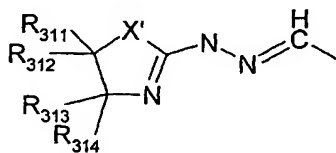
R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkynyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Heteroaryl substituiert sein können, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o</sub>-Y<sub>p</sub> (mit m = 2 bis 6, für o = 1, -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -3, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR31, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, SH, SR31), CH<sub>2</sub>NHCOR31, CH<sub>2</sub>NHCSR31, CH<sub>2</sub>S(O)nR31 mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR31, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R31, CHO, CH=NOH, CH(OH)R31, -CH=NOR31, -CH=NOCOR31, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR31R32, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR31R32, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR31R32, -CH=N-NHCO-R33, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR31, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR31, -CH=N-NHCS-R33, -CH=CR34R35 (trans oder cis), COOH, COOR31, CONR31R32,



-CH=NR31, -CH=N-NR31R32, (mit X' = NR315, O, S und R311, R312, R313, R314, R315 unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R31, R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im

Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R33 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R34 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR31R32, NH<sub>2</sub>, NHCOR31

R35 unabhängig von R31, die selben Bedeutungen wie R31 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR31, CONR31R32, NH<sub>2</sub>, NHCOR31

R34, R35 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,

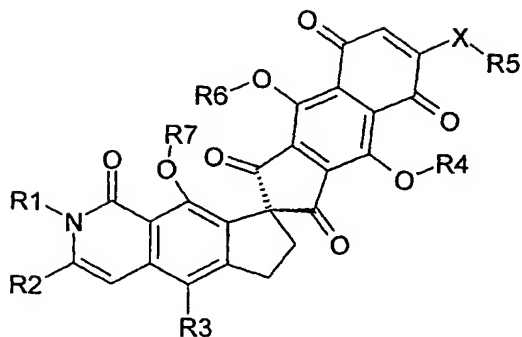
R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

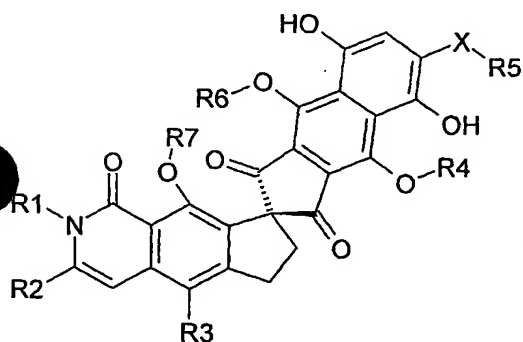
x O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

annimmt.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib, IIa oder IIb gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R außer R3, die in den vorhergehenden Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben und R3 gegenüber R3 gleich H die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfzigfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib, IIa oder IIb gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R außer R2, die in den vorhergehenden Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfzigfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

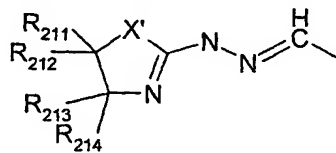
20



5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei

R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl,  
Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>,  
Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>,  
CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y  
(Y=F, Cl, Br, I), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>23</sub>,  
CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>,  
insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, insbesondere CHO,  
CH(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CH(SR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR<sub>21</sub>, CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, CH=CR<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> (trans oder cis),  
insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch  
verträglichen Salze), COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NR<sub>21</sub>,



-CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O,  
S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander  
H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H,  
CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

- R3 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkynyl, Aryl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei  
5 die Aryle oder Heteroaryle mit einem weiteren Aryl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, O-Heteroaryl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-O-  
Heteroaryl substituiert sein können,
- R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl  
10
- R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CO-R41
- 41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21  
15
- X O, S, NH
- bedeutet.
- 20 6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in der Form von  
Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-  
Cyclodextrin.
- 25 7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1  
bis 6 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.
8. Arzneimittel nach Anspruch 7 in Kombination mit weitere  
Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.
- 30 9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur  
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren,  
insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der  
Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.
- 35 10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6  
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

12. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel, die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der

- 5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**